

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 878 461 A2**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
18.11.1998 Patentblatt 1998/47

(51) Int. Cl.⁶: **C07C 209/18**

(21) Anmeldenummer: **98107389.3**

(22) Anmeldetag: **23.04.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
 Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(71) Anmelder: **Clariant GmbH**
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:
 • **Pfirmann, Ralf, Dr.**
64347 Griesheim (DE)
 • **Krause, Stefan, Dr.**
65929 Frankfurt (DE)

(30) Priorität: **15.05.1997 DE 19720341**

(54) **Verfahren zur Herstellung von 3,5-Difluoranilin**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3,5-Difluoranilin, indem man 3,5-Difluorchlorbenzol mit Ammoniak in Anwesenheit eines Lösungsmittels in Gegenwart einer Kupferverbindung und wenigstens eines Metalles, ausgewählt aus der Gruppe Kupfer, Eisen, Kobalt, Nickel, Chrom, Molybdän und Zink, bei 100 bis 250°C umsetzt.

EP 0 878 461 A2

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von 3,5-Difluoranilin.

3,5-Difluoranilin stellt eine wichtige Verbindung unter anderem zur Herstellung von Industriechemikalien dar.

Aufgrund der Bedeutung von 3,5-Difluoranilin als Synthesebaustein - wie beispielsweise aus J. Amer. Chem. Soc. 81, 94-101 (1959) hervorgeht - hat es nicht an Versuchen gefehlt, Synthesen zur Herstellung von 3,5-Difluoranilin zu entwickeln.

So ist aus WO 96/02493, ausgehend von 2,4-Difluoranilin, eine über fünf Stufen verlaufende Synthese bekannt. Man setzt zunächst 2,4-Difluoranilin mit Acetanhydrid um, nitrirt das resultierende Acetanilid mittels $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, spaltet den Acetylrest ab und erhält 2,4-Difluor-6-nitro-anilin. Durch Umsetzung des 2,4-Difluor-6-nitroanilins mit Natriumnitrit läßt sich die Aminogruppe entfernen und man erhält 3,5-Difluornitrobenzol, das sich durch Reduktion in das 3,5-Difluoranilin überführen läßt.

Eine über vier Stufen verlaufende Synthese ist der EP 562 435 zu entnehmen. Man setzt zunächst 2,4,5-Trichlornitrobenzol mit einem Alkalimetallfluorid zu 5-Chlor-2,4-difluornitrobenzol um. Durch chlorierende Denitrierung läßt sich das 5-Chlor-2,4-difluornitrobenzol in das 1,3-Dichlor-4,6-difluorbenzol umwandeln. Das 1,3-Dichlor-4,6-difluorbenzol wird zu 2,6-Dichlor-3,5-difluornitrobenzol nitrirt. Aus dem 2,6-Dichlor-3,5-difluornitrobenzol läßt sich durch Umsetzung mit Wasserstoff unter Chlorwasserstoffabspaltung und Reduktion der Nitrogruppe das gewünschte 3,5-Difluoranilin herstellen.

In der EP 460 639 ist eine dreistufige Herstellung von 3,5-Difluoranilin beschrieben. Man geht von 5-Chlor-2,4,6-trifluorisophthalsäure aus, decarboxyliert diese zu 2-Chlor-1,3,5-trifluorbenzol. Durch Umsetzung des 2-Chlor-1,3,5-trifluorbenzols mit Kupfer und Wasser bei 300°C läßt sich das 1,3,5-Trifluorbenzol herstellen. Gemäß Beispiel 6 der EP 460 639 setzt man 1,3,5-Trifluorbenzol mit Ammoniak gesättigtem Methanol bei 200°C über 60 Stunden um und erhält das 3,5-Difluoranilin.

Die vorstehend beschriebenen Herstellungsverfahren verlaufen über mehrere Stufen und erfordern einen dementsprechend hohen Aufwand. Die hierfür benötigten Ausgangsstoffe - 2,4-Difluoranilin, 2,4,5-Trichlornitrobenzol und 5-Chlor-2,4,6-trifluorisophthalsäure - stellen Verbindungen dar, die nicht leicht zugänglich sind, sondern zumeist mit Hilfe über mehrere Stufen verlaufender Synthesen erhältlich sind. Dadurch erhöht sich der Arbeitsaufwand zur Herstellung von 3,5-Difluoranilin zusätzlich.

In Hinblick hierauf besteht ein Interesse, ein Verfahren zur Herstellung von 3,5-Difluoranilin bereitzustellen, das diese Nachteile nicht aufweist. Es soll einen einfachen, kurzen Syntheseweg eröffnen, sich mit einem vertretbaren Arbeitsaufwand ausführen lassen und das gewünschte 3,5-Difluoranilin in akzeptablen Ausbeuten liefern.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von 3,5-Difluoranilin. Es ist dadurch gekennzeichnet, daß man 3,5-Difluorchlorbenzol mit Ammoniak in Anwesenheit eines Lösungsmittels in Gegenwart einer Kupferverbindung und wenigstens eines Metalles ausgewählt aus der Gruppe Kupfer, Eisen, Kobalt, Nickel, Chrom, Molybdän und Zink, bei 100 bis 250°C umsetzt.

Das für das erfindungsgemäße Verfahren benötigte 3,5-Difluorchlorbenzol läßt sich durch Umsetzung von 1,3,5-Trichlorbenzol mit einem Alkalimetallfluorid in Gegenwart eines Lösungsmittels oder eines geeigneten Katalysator herstellen.

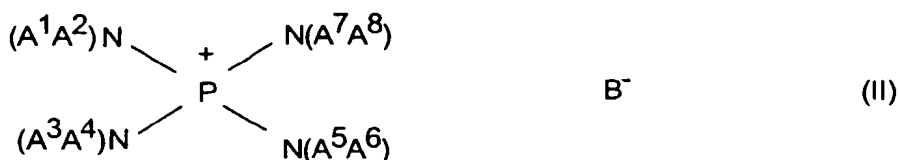
Die Umsetzung von 1,3,5-Trichlorbenzol mit KF respektive einem KF/CsF-Gemisch in Dimethylsulfoxid führt zu 3,5-Difluorchlorbenzol. Diese Art der Umsetzung erfordert allerdings sehr hohe Temperaturen, nämlich 280 respektive 275°C, und liefert das 3,5-Difluorchlorbenzol mit 47,7 % respektive 40,5 % Ausbeute (Vergleiche auch Shiley, Dickerson and Finger, J. Fluorine Chem., 2 (1972/73) Seiten 19 bis 26). Derart hohe Reaktionstemperaturen stellen allerdings an die Verschleißfestigkeit der verwendeten Reaktorbehälter und Rührwerke hohe Ansprüche und können die Bildung von Nebenprodukten begünstigen.

Eine besonders günstige Variante dieser Umsetzung ist in der nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung (Aktenzeichen 196 31 854.8) beschrieben. Diese Anmeldung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Fluor enthaltenden Verbindungen, indem man eine Verbindung, die gegen Fluor austauschbares Halogen enthält, mit einem Fluorid oder einem Gemisch von Fluoriden der allgemeinen Formel



(I),

worin Me für ein Erdalkalimetallion, NH_4^+ -ion oder Alkalimetallion, in Anwesenheit einer Verbindung oder eines Gemisches von Verbindungen der allgemeinen Formel

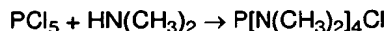


worin A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 , A^8 unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und für ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, für ein Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, ein Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen stehen, oder A^1A^2 , A^3A^4 , A^5A^6 , A^7A^8 unabhängig voneinander, gleich oder verschieden sind und direkt oder über O oder N- A^9 miteinander zu einem Ring mit 3 bis 7 Ringgliedern verbunden sind, A^9 für ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und B^- einen einwertigen Säurerest oder das Äquivalent eines mehrwertigen Säurerests bedeutet, in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels bei einer Temperatur von 40 bis 260°C umgesetzt.

Die vorstehend genannte Verbindung der Formel (II) respektive das Gemisch derartiger Verbindungen erweist sich als geeigneter Katalysator für die Umsetzung beispielsweise von 1,3,5-Trichlorbenzol mittels Alkalimetallfluoriden zu 3,5-Difluorchlorbenzol.

Man setzt als Fluorid der Formel (I) Kalziumfluorid, Ammoniumfluorid, Lithiumfluorid, Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Rubidiumfluorid, Cäsiumfluorid oder ein Gemisch derselben, insbesondere Lithiumfluorid, Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Rubidiumfluorid, Cäsiumfluorid oder ein Gemisch derselben, bevorzugt Natriumfluorid, Kaliumfluorid, Cäsiumfluorid oder ein Gemisch derselben, besonders bevorzugt Kaliumfluorid, Cäsiumfluorid oder ein Gemisch derselben ein. Häufig genügt es, Kaliumfluorid allein einzusetzen.

Die Verbindungen der Formel (II) lassen sich beispielsweise durch Umsetzung von Phosphorpentachlorid mit Dialkylaminen herstellen. Aus der nachfolgenden Gleichung ist die Umsetzung unter Verwendung von Dimethylamin zu entnehmen.



Man kann aber auch Phosphorpentachlorid stufenweise mit unterschiedlichen sekundären Aminen, beispielsweise Dialkylaminen, zur Reaktion bringen, um unsymmetrisch substituierte Verbindungen der Formel (II) zu erhalten. Weitere Möglichkeiten, Verbindungen der Formel (II) zu synthetisieren, sind von R. Schwesinger et al., Angew. Chem. 103 (1991) 1376 und R. Schwesinger et al., Chem. Ber. 127 (1994) 2435 bis 2454 beschrieben.

Üblicherweise setzt man eine Verbindung der Formel (II), worin B^- für F^- , Cl^- , Br^- , J^- , HF_2^- , BF_4^- , $C_6H_5SO_3^-$, $p-CH_3-C_6H_4SO_3^-$, HSO_4^- , PF_6^- , $CF_3SO_3^-$, insbesondere für F^- , Cl^- , Br^- , J^- , HF_2^- , BF_4^- , steht, ein.

Man setzt die Verbindung der Formel (II) in einer Menge von 0,5 bis 35, insbesondere 1 bis 30, bevorzugt 3 bis 25 Gew.-%, bezogen auf die Verbindung die gegen Fluor austauschbares Halogen enthält, ein.

Um nicht ausschließlich auf die vorstehenden Angaben in Gew.-% angewiesen zu sein, kann man in einer Vielzahl von Fällen, die Verbindung der Formel (II) in einer Menge von 0,1 bis 3, insbesondere von 0,4 bis 5, bevorzugt 0,5 bis 1 Mol-%, bezogen auf die Verbindung, die gegen Fluor austauschbares Halogen enthält, einsetzen. Diese Mengen erweisen sich üblicherweise als ausreichend.

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, seien als Beispiele für Verbindungen der Formel (II) genannt.

Tetrakis(dimethylamino)phosphoniumchlorid
 Tetrakis(diethylamino)phosphoniumchlorid
 Tetrakis(dimethylamino)phosphoniumbromid
 Tetrakis(diethylamino)phosphoniumbromid
 Tetrakis(dipropylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tris(diethylamino)(dimethylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tetrakis(dibutylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tris(dimethylamino)(diethylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tris(dimethylamino)(cyclopentylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tris(dimethylamino)(dipropylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tris(dimethylamino)(dibutylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid

Tris(dimethylamino)(cyclohexylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tris(dimethylamino)(diallylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tris(dimethylamino)(diethylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tris(diethylamino)(diethylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 5 Tris(dimethylamino)(diheptylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tris(diethylamino)(diheptylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tetrakis(pyrrolidino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tetrakis(piperidino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tetrakis(morpholino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 10 Tris(piperidino)(diallylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tris(pyrrolidino)(ethylmethylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid
 Tris(pyrrolidino)(diethylamino)phosphoniumchlorid oder -bromid.

Man kann als Katalysator eine Verbindung der Formel (II) oder ein Gemisch zweier oder mehrerer Verbindungen
 15 der Formel (II) verwenden. Besonders einfach gestaltet sich dies, wenn man Gemische von Verbindungen der Formel
 (II), wie sie bei der Synthese anfallen, verwendet.

Das Verfahren läßt sich wie zuvor bereits erwähnt, in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durch-
 führen. Werden Lösungsmittel verwendet, so sind sowohl dipolar aprotische und aprotische als auch protische
 Lösungsmittel geeignet. Geeignete dipolar aprotische Lösungsmittel sind beispielsweise Dimethylsulfoxid (DMSO),
 20 Dimethylsulfon, Sulfolan (TMS), Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid, 1,3-Dimethylimidazolin-2-on, N-Methyl-
 pyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril und Benzonitril. Diese Lösungsmittel können auch als
 Gemisch Anwendung finden.

Geeignete aprotische Lösungsmittel ohne ausgeprägten dipolaren Charakter sind aromatische Kohlenwasser-
 stoffe oder chlorierte aromatische Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Benzol, Toluol, ortho-, meta-, para-Xylol, techni-
 25 sche Gemische isomerer Xylole, Ethylbenzol, Mesitylen, ortho-, meta-, para-Chlortoluol, Chlorbenzol und ortho-, meta-
 , para-Dichlorbenzol. Es können auch Gemische dieser Lösungsmittel verwendet werden.

Das aprotische oder dipolar aprotische Lösungsmittel kann in beliebigen Mengen, beispielsweise 5 bis 500 Gew.-
 %, verwendet werden, bevorzugt werden allerdings geringe Mengen im Bereich von 5 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die
 Verbindung, die gegen Fluor austauschbares Halogen enthält. Bei der Verwendung von protischen Lösungsmitteln lie-
 30 gen die eingesetzten Mengen im Bereich von 0,1 bis 5, bevorzugt 0,1 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die Verbindung, die
 gegen Fluor austauschbares Halogen enthält.

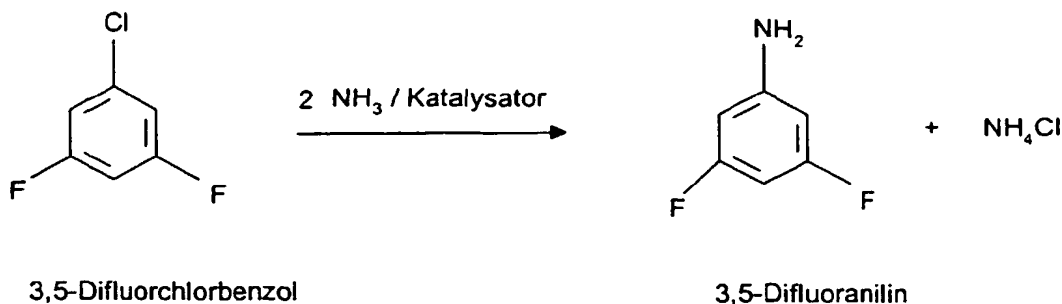
Die Reaktionstemperatur hängt auch von der Art der Verbindung, die gegen Fluor austauschbares Halogen ent-
 hält, ab. So erfordern vergleichsweise reaktionsträge Verbindungen in der Regel höhere Reaktionstemperaturen, wäh-
 rend vergleichsweise reaktive Ausgangsstoffe sich bereits bei relativ niedrigen Temperaturen mit Erfolg umsetzen
 35 lassen.

Die Umsetzung von 1,3,5-Trichlorbenzol kann man bereits bei Temperaturen von beispielsweise 170 bis 210°C mit
 gutem Erfolg durchführen. Vergleiche auch das Beispiel im experimentellen Teil.

Mit Hilfe der vorstehend genannten Katalysatoren (Verbindungen der Formel (II)) gelingt es also, das vergleichs-
 weise recht reaktionsträge 1,3,5-Trichlorbenzol mit einem Alkalimetallfluorid zu dem gewünschten 3,5-Difluorchlorben-
 40 zol umzusetzen. Die vorangegangenen Angaben bezüglich der Umsetzung von 1,3,5-Trichlorbenzol dienen dazu, das
 Verfahren der nicht vorveröffentlichten deutschen Anmeldung (Aktenzeichen 19631 854.8) näher zu erläutern.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren eröffnet sich nunmehr ein kurzer direkter Syntheseweg, der, ausgehend
 von 1,3,5-Trichlorbenzol, in lediglich zwei Schritten zum gewünschten 3,5-Difluoranilin führt. Man stellt zunächst aus
 1,3,5-Trichlorbenzol 3,5-Difluorchlorbenzol her und setzt anschließend das 3,5-Difluorchlorbenzol entsprechend der
 45 vorliegenden Erfindung zu 3,5-Difluoranilin um. Dieser Syntheseweg ist kurz und, da er von 1,3,5-Trichlorbenzol, das in
 technischen Mengen verfügbar ist, ausgeht, von besonderem Interesse.

Die Umsetzung verläuft entsprechend dem nachfolgenden Reaktionsschema:



15

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens gelingt es überraschenderweise, den Chlorsubstituenten des 3,5-Difluorchlorbenzols mit hoher Selektivität gegen eine Aminogruppe auszutauschen. Dies war nicht zu erwarten, da das 3,5-Difluorchlorbenzol nicht weniger als drei Halogensubstituenten enthält, nämlich zwei Fluorreste und einen Chlorrest, die jeweils gegen eine Aminogruppe ausgetauscht werden können. Vielmehr mußte damit gerechnet werden, daß sich auch Produkte bilden, in denen ein Fluorsubstituent oder zwei Halogensubstituenten, beispielsweise der Chlorrest und ein Fluorrest, jeweils gegen eine Aminogruppe ausgetauscht worden sind.

Es war nicht zu erwarten, daß es mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens gelingen würde, ausschließlich den Chlorsubstituenten in 3,5-Difluorchlorbenzol mit hoher Selektivität durch eine Aminogruppe zu ersetzen.

25 Man kann Ammoniak und 3,5-Difluorchlorbenzol in stöchiometrischem Verhältnis oder mit einem sehr großen Ammoniaküberschuß umsetzen. Üblicherweise setzt man Ammoniak und 3,5-Difluorchlorbenzol im Molverhältnis (1 bis 200):1, insbesondere (1:100):1 ein.

In einer Vielzahl von Fällen hat es sich als günstig erwiesen, Ammoniak und 3,5-Difluorchlorbenzol im Molverhältnis (5 bis 30):1, insbesondere (10 bis 20):1 einzusetzen.

30 Man kann Ammoniak in gasförmiger oder flüssiger Form oder gelöst in einem Lösungsmittel einsetzen.

Man führt die Umsetzung in Anwesenheit eines Lösungsmittels durch. Als Lösungsmittel setzt man Wasser oder ein Wasser und ein wasserlösliches Lösungsmittel enthaltendes Gemisch, insbesondere Wasser ein.

35 Als wasserlösliches Lösungsmittel eignen sich protische Lösungsmittel wie Alkohole, insbesondere aliphatische Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und/oder aprotische Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Sulfolan, N-Methylpyrrolidon, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Diethylacetamid, Diethylformamid, N,N,N,N-Tetramethylharnstoff.

40 Verwendet man ein Wasser und ein wasserlösliches Lösungsmittel enthaltendes Gemisch, so sollte dieses Gemisch wenigstens 60, insbesondere wenigstens 80 Gew.-% Wasser, üblicherweise 60 bis 99, insbesondere 75 bis 98 Gew.-% Wasser enthalten. Dadurch wird sichergestellt, daß Ammoniak in ausreichendem Maße gelöst wird, um die Umsetzung erfolgreich ablaufen zu lassen.

Es ist besonders einfach, Ammoniak in Form einer wäßrigen Lösung zu verwenden.

Man setzt Ammoniak in Form einer 10 bis 35, insbesondere 15 bis 30 Gew.-% Ammoniak enthaltenden wäßrigen Lösung ein.

45 Das für die Umsetzung erforderliche Katalysatorsystem besteht aus einer Kupferverbindung und wenigstens einem Metall, insbesondere einer Kupferverbindung und einem Metall, ausgewählt aus der Gruppe Kupfer, Eisen, Kobalt, Nickel, Chrom, Molybdän und/oder Zink.

Man setzt als Kupferverbindung eine Kupfer(I)-verbindung, eine Kupfer(II)-verbindung oder ein Gemisch derselben, insbesondere eine Kupfer(I)-verbindung oder ein Gemisch derselben ein.

50 Man setzt als Kupferverbindung ein Kupfer(I)-salz oder Kupfer(I)-oxid, insbesondere Kupfer(I)-chlorid, Kupfer(I)-bromid oder Kupfer(I)-jodid, bevorzugt Kupfer(I)-chlorid oder Kupfer(I)-jodid ein. Besonders geeignet ist Kupfer(I)-chlorid.

Man führt die Umsetzung in Gegenwart wenigstens eines Metalles ausgewählt aus der Gruppe Kupfer, Eisen, Kobalt und Nickel, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe Kupfer, Eisen und Kobalt durch.

55 Man kann als Metall vorzugsweise Kupfer oder Eisen einsetzen. Es hat sich als besonders günstig erwiesen, in einer Reihe von Fällen Kupfer als Metall einzusetzen.

An dieser Stelle sei ausdrücklich erwähnt, daß das Katalysatorsystem neben der Kupferverbindung ein Metall der vorstehend genannten Gruppe enthält. Nur diese Kombination aus Kupferverbindung und Metall hat sich als selektiv wirkendes Katalysatorsystem erwiesen, das das gewünschte 3,5-Difluoranilin in guten Ausbeuten zugänglich macht.

Üblicherweise setzt man die Kupferverbindung und 3,5-Difluorchlorbenzol im Molverhältnis (0,05 bis 1,5):1, insbesondere (0,1 bis 0,6):1, bevorzugt (0,15 bis 0,4):1 ein.

Man setzt in der Regel (0,05 bis 1,5), insbesondere (0,1 bis 0,6), bevorzugt (0,15 bis 0,4) g-Atom Metall je Mol 3,5-Difluorchlorbenzol ein.

Es hat sich häufig als ausreichend erwiesen, die Umsetzung bei 130 bis 200, insbesondere 140 bis 190°C durchzuführen.

Das Verfahren läßt sich kontinuierlich oder diskontinuierlich durchführen. Es kann unter Normaldruck oder erhöhtem Druck ausgeübt werden. Besonders einfach ist es, das Verfahren unter dem sich jeweils unter den angewendeten Reaktionsbedingungen einstellendem Eigendruck ablaufen zu lassen. Hierbei sind Drücke von 5 bis 100, insbesondere 10 bis 60 bar üblich.

Als Ausgangsmaterial verwendet man vorteilhafterweise ein aus 1,3,5-Trichlorbenzol durch Fluor-Chloraustausch hergestelltes 3,5-Difluorchlorbenzol, beispielsweise ein entsprechend der vorstehend genannten deutschen Anmeldung (Aktenzeichen 196 31 854.8) hergestelltes 3,5-Difluorchlorbenzol.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Erfindung näher, ohne sie zu beschränken.

Experimenteller Teil

Herstellung von 3,5-Difluorchlorbenzol

(Beispiel 12 der nicht vorveröffentlichten deutschen Anmeldung (Aktenzeichen 196 31 854.8))

Herstellung von 1-Fluor-3,5-dichlorbenzol und 1,3-Difluor-5-chlorbenzol

(3,5-Difluorchlorbenzol) durch Umsetzung von 1,3,5-Trichlorbenzol mittels Tetrakis(diethylamino)-phosphoniumbromid
Man legt in einem 500 ml Vierhalskolben, der mit Thermometer, Ankerrührer und Rückflußkühler mit Blasenähler bestückt ist, 181,5 g (1 mol) 1,3,5-Trichlorbenzol, 136,8 g (2,4 mol) Kaliumfluorid und 7,98 g (0,02 mol) Tetrakis(diethylamino)phosphoniumbromid vor. Anschließend erhitzt man unter Rühren auf die vorgegebene Reaktionstemperatur von 180°C und läßt 10 Stunden reagieren. Nach Beendigung der Umsetzung läßt man abkühlen, löst das Reaktionsgemisch in Methylenchlorid, filtriert unlösliche Bestandteile (Salze wie KCl, KF) ab und reinigt die Wertprodukte (1-Fluor-3,5-dichlorbenzol und 1,3-Difluor-5-chlorbenzol (3,5-Difluorchlorbenzol)) durch fraktionierte Destillation.

Der Umsatz beträgt 100 %. 1-Fluor-3,5-dichlorbenzol: 50 % Ausbeute; 1,3-Difluor-5-chlorbenzol (3,5-Difluorchlorbenzol): 37 % Ausbeute.

Beispiel 1 bis 6

Herstellung von 3,5-Difluoranilin durch Umsetzung von 3,5-Difluorchlorbenzol in Gegenwart einer Kupferverbindung und eines Metalles

In einem 100 ml Autoklaven mit Tefloneinsatz werden die in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Mengen 3,5-Difluorchlorbenzol, Kupferverbindung (Beispiel 1 bis 3: CuCl); Beispiele 4 und 6: CuJ; Beispiel 5: Cu₂O), Metall (Beispiele 1 bis 5: Kupferpulver; Beispiel 6: Stahlspäne) und wäßrige Ammoniaklösung (25 Gew.-% Ammoniak) vorgelegt. Der Autoklav wird geschlossen und die Umsetzung wird unter Rühren mit der in der Tabelle angegebenen Temperatur und Zeit durchgeführt. Der Inhalt des Autoklaven wird abgekühlt und über eine Glasfritte filtriert. Das Filtrat wird mit etwa 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Anschließend wird der in der Tabelle ausgewiesene Gehalt 3,5-Difluoranilin und 3,5-Difluorchlorbenzol gaschromatographisch mit innerem Standard ermittelt.

Falls das Wertprodukt (3,5-Difluoranilin) isoliert werden soll, destilliert man den Methylenchloridextrakt. Hierbei geht zunächst bei Normaldruck Methylenchlorid als Vorlauf über, anschließend wird bei etwa 116°C und Normaldruck eventuell noch vorhandenes 3,5-Difluorchlorbenzol und anschließend bei etwa 150°C und 20 mbar 3,5-Difluoranilin abdestilliert.

Vergleichsbeispiel A

Herstellung von 3,5-Difluoranilin durch Umsetzung von 3,5-Difluorchlorbenzol in Gegenwart einer Kupferverbindung, jedoch ohne Zusatz eines Metalles

In einem 100 ml Autoklav mit Tefloneinsatz wird die in der nachfolgenden Tabelle angegebene Menge 3,5-Difluorchlorbenzol, CuJ als Kupferverbindung und wäßrige Ammoniaklösung (25 Gew.-% Ammoniak) vorgelegt und es wird, wie in Beispiel 1 bis 6 beschrieben, gearbeitet. Auf den Zusatz eines Metalles wird verzichtet.

Es bilden sich in hohem Maße teerartige Produkte. Der Umsatz ist fast quantitativ, der Gehalt an 3,5-Difluoranilin beträgt lediglich 50 % der Theorie.

Vergleichsbeispiel B

Herstellung von 3,5-Difluoranilin durch Umsetzung von 3,5-Difluorchlorbenzol in Gegenwart von Kupfer als Metall, jedoch ohne Zusatz einer Kupferverbindung

5

In einem 100 ml Autoklav mit Tefloneinsatz wird die in der nachfolgenden Tabelle angegebene Menge 3,5-Difluorchlorbenzol, Kupferpulver als Metall und wäßrige Ammoniaklösung (25 Gew.-% Ammoniak) vorgelegt und es wird, wie in Beispiel 1 bis 6 beschrieben, gearbeitet. Auf den Zusatz einer Kupferverbindung wird verzichtet. Neben Zersetzungsprodukten (etwa 19 %) bilden sich erhebliche Mengen Fluoranilin (etwa 20 %) und 3-Fluor-5-chloranilin (etwa 30 %). Die vorstehend genannten, in Klammer gesetzten Prozentangaben beziehen sich auf eine Abschätzung nichtgeeichter GC-Analysedaten. Der Umsatz beträgt 90 % der Theorie, der Gehalt an 3,5-Difluoranilin beträgt lediglich 21 % der Theorie.

10

Die bei den Beispielen 1 bis 6 und bei den Vergleichsbeispielen A und B angewendeten Reaktionsbedingungen (Einsatzmengen, Temperaturen, Zeiten) und Analysendaten (Gehalt 3,5-Difluoranilin und 3,5-Difluorchlorbenzol auf Basis GC-Analyse mit innerem Standard) sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle

Beispiele	Einsatzmengen				Reaktionsbedingungen		Gehalt Reaktionsprodukt nach GC *	
	3,5-Difluor-chlorbenzol	Kupferverbindung	Metall	Ammoniak als 25 %ige Lsg.	Temp.	Zeit	Gehalt 3,5-Difluoranilin	Gehalt 3,5-Difluorchlorbenzol (Edukt)
1	0,05 mol	0,015 mol CuCl	0,015 mol Cu-Pulver	0,50 mol	150°C	24 h	78 % d.Th.	9 % d.Th.
2	0,05 mol	0,015 mol CuCl	0,015 mol Cu-Pulver	0,50 mol	200°C	12 h	74 % d.Th.	1 % d.Th.
3	0,05 mol	0,010 mol CuCl	0,010 mol Cu-Pulver	0,75 mol	175°C	18 h	76 % d.Th.	2 % d.Th.
4	0,05 mol	0,010 mol CuJ	0,010 mol Cu-Pulver	0,75 mol	180°C	24 h	76 % d.Th.	1 % d.Th.
A	0,05 mol	0,010 mol CuJ	--	0,75 mol	175°C	18 h	50 % d.Th.	1 % d.Th. **
B	0,05 mol	--	0,010 mol Cu-Pulver	0,75 mol	175°C	18 h	21 % d.Th.	10 % d.Th. ***
5	0,05 mol	0,005 mol Cu ₂ O	0,010 mol Cu-Pulver	0,75 mol	180°C	24 h	45 % d.Th.	30 % d.Th.
6	0,05 mol	0,010 mol CuJ	1 g Stahlspäne	0,75 mol	180°C	24 h	75 % d.Th.	4 % d.Th.

* gaschromatographische Analyse mit innerem Standard
** Beim Einsatz von CuJ ohne Zusatz von Metall tritt in starkem Maße unselektive Zersetzung auf
*** Das Hauptprodukt bei der Umsetzung nur mit Kupferpulver ist 3-Fluor-5-chloranilin.
d.Th. = der Theorie

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 3,5-Difluoranilin, dadurch gekennzeichnet, daß man 3,5-Difluorchlorbenzol mit Ammoniak in Anwesenheit eines Lösungsmittels in Gegenwart einer Kupferverbindung und wenigstens eines Metalles, ausgewählt aus der Gruppe Kupfer, Eisen, Kobalt, Nickel, Chrom, Molybdän und Zink, bei 100 bis 250°C umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Ammoniak und 3,5-Difluorchlorbenzol im Molverhältnis (1 bis 100):1 einsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Ammoniak und 3,5-Difluorchlorbenzol im Molverhältnis (5 bis 30):1 einsetzt.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Ammoniak und 3,5-Difluorchlorbenzol im Molverhältnis (10 bis 20):1 einsetzt.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Wasser oder ein Wasser und ein wasserlösliches Lösungsmittel enthaltendes Gemisch einsetzt.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Wasser einsetzt.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man Ammoniak in Form einer 10 bis 35 Gew.-% Ammoniak enthaltenden wäßrigen Lösung einsetzt.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man Ammoniak in Form einer 15 bis 30 Gew.-% Ammoniak enthaltenden wäßrigen Lösung einsetzt.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als Kupferverbindung eine Kupfer(I)-verbindung, eine Kupfer(II)-verbindung oder ein Gemisch derselben einsetzt.
10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man als Kupferverbindung ein Kupfer(I)-salz oder Kupfer(I)-oxid einsetzt.
11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man als Kupferverbindung Kupfer(I)-chlorid, Kupfer(I)-bromid oder Kupfer(I)-jodid einsetzt.
12. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart wenigstens eines Metalles ausgewählt aus der Gruppe Kupfer, Eisen, Kobalt und Nickel durchführt.
13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart wenigstens eines Metalles ausgewählt aus der Gruppe Kupfer, Eisen und Kobalt durchführt.
14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man als Metall Kupfer oder Eisen einsetzt.
15. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß man als Metall Kupfer einsetzt.
16. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Kupferverbindung und 3,5-Difluorchlorbenzol im Molverhältnis (0,05 bis 1,5):1 einsetzt.
17. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Kupferverbindung und 3,5-Difluorchlorbenzol im Molverhältnis (0,1 bis 0,6):1, insbesondere (0,15 bis 0,4):1 einsetzt.
18. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man (0,05 bis 1,5) g-Atom Metall je Mol 3,5-Difluorchlorbenzol einsetzt.

EP 0 878 461 A2

19. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß man (0,1 bis 0,6), insbesondere (0,15 bis 0,4) g-Atom Metall je Mol 3,5-Difluorchlorbenzol einsetzt.
- 5 20. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei 130 bis 200°C durchführt.
21. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei 140 bis 190°C durchführt.
- 10 22. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß man ein aus 1,3,5-Trichlorbenzol durch Fluor-Chlor-Austausch hergestelltes 3,5-Difluorchlorbenzol einsetzt.

15

20

25

30

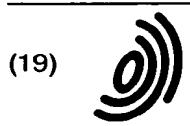
35

40

45

50

55



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 878 461 A3**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(88) Veröffentlichungstag A3:
01.09.1999 Patentblatt 1999/35

(51) Int. Cl.⁶: **C07C 209/18**

(43) Veröffentlichungstag A2:
18.11.1998 Patentblatt 1998/47

(21) Anmeldenummer: **98107389.3**

(22) Anmeldetag: **23.04.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(71) Anmelder: **Clariant GmbH**
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:
• **Pfirmann, Ralf, Dr.**
64347 Griesheim (DE)
• **Krause, Stefan, Dr.**
65929 Frankfurt (DE)

(30) Priorität: **15.05.1997 DE 19720341**

(54) **Verfahren zur Herstellung von 3,5-Difluoranilin**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3,5-Difluoranilin, indem man 3,5-Difluorchlorbenzol mit Ammoniak in Anwesenheit eines Lösungsmittels in Gegenwart einer Kupferverbindung und wenigstens eines Metalles, ausgewählt aus der Gruppe Kupfer, Eisen, Kobalt, Nickel, Chrom, Molybdän und Zink, bei 100 bis 250°C umsetzt.

EP 0 878 461 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 10 7389

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 019 (C-1152), 13. Januar 1994 (1994-01-13) & JP 05 255206 A (TORAY IND INC), 5. Oktober 1993 (1993-10-05) * Zusammenfassung *	1	C07C209/18
A,D	EP 0 562 435 A (HOECHST AG) 29. September 1993 (1993-09-29) * Ansprüche *	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07C
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 8. Juli 1999	Prüfer Sánchez García, J.M.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 10 7389

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

08-07-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 05255206 A	05-10-1993	KEINE	
EP 0562435 A	29-09-1993	DE 59300243 D	13-07-1995
		JP 6041026 A	15-02-1994
		US 5294742 A	15-03-1994

EPO FORM P461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

This Page Blank (uspto)

Not Available Copy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/04595

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NAGARAJAN, K. ET AL.: "Antiimplantation agents: Part I-1-Arylthiosemicarbazides" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY,, vol. 23b, no. 12, 1984, pages 1243-1257, XP002147226 page 1255, paragraph 1 - paragraph 3	3
X	US 3 903 090 A (TANAKA KATSUTOSHI ET AL) 2 September 1975 (1975-09-02) cited in the application column 4, line 52 -column 5, line 10	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/04595

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3903090 A	02-09-1975	CA 960219 A	31-12-1974
		DE 2012656 A	30-09-1971
		ES 377610 A	01-02-1973
		FR 2035073 A	18-12-1970
		GB 1298261 A	29-11-1972
		NL 7003836 A	22-09-1970
		NL 7409983 A,B,	25-09-1974
		NL 7409984 A,B,	25-09-1974
		NL 7409985 A,B,	25-09-1974
		NL 7409986 A,B,	25-09-1974
		RO 59919 A	15-10-1976
		SU 422143 A	30-03-1974
		SU 453814 A	15-12-1974
		SU 578868 A	30-10-1977
		TR 16802 A	01-05-1973
		US 3745170 A	10-07-1973
		US 4009278 A	22-02-1977
		YU 69470 A	18-06-1982
		YU 305675 A	27-04-1983
		CS 186754 B	29-12-1978
		YU 233279 A	27-04-1983